



Atty. Dkt. No. 093286-0116

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Applicant: Max Peter Seiler  
Title: Isoquinoline-3-Carboxylic Acid Amides and Pharmaceutical Uses  
Thereof  
Appl. No.: 10/556,356  
Filing Date: 5/11/2004  
Examiner: Niloofar Rahmani  
Art Unit: 1625  
Confirmation Number: 8929

**DECLARATION UNDER 37 C.F.R. §1.131**

Mail Stop Amendment  
Commissioner for Patents  
PO Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450

I, Max Peter Seiler, state and declare that:

**INTRODUCTION**

1. I am the inventor of all of the claims of the above-referenced patent application.
2. I understand that claims 1, 5, 9-15 and 17 of the application are rejected in view of U.S. Patent No. 7,001,900, which issued in the name of Jacobsen *et al.* Jacobsen *et al.* was cited by the Examiner in an Office Action dated March 30, 2009, as allegedly qualifying as prior art to the instant application under the provisions of 35 U.S.C. §102(e).

3. I understand that the '356 application is the U.S. National Stage Application corresponding to International Application No. PCT/EP2004/050042, filed on May 11, 2004, which claims priority to foreign application GB 0310867.7, filed May 12, 2003.

#### **DISCUSSION OF EVIDENCE IN EXHIBIT A**

4. Exhibit A is a collection of excerpts from laboratory notebook E-2704 which document the synthesis and purification of enantiomers of Isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

5. Pages 1-5 of Exhibit A are the cover pages of the laboratory notebook E-2704.

6. Pages 6-7 of Exhibit A are pages 129 and 143 from laboratory notebook E-2704 which document the synthesis of Isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

7. Page 6 of Exhibit A (page 129 of laboratory notebook E-2704) is the entry for the final step of the synthesis and is signed by B. Hartmann and dated March 7, 2001.

8. Page 7 of Exhibit A (page 143 of laboratory notebook E-2704) is the entry for the continued purification and is signed by B. Hartmann and dated March 27, 2001.

9. Pages 8 and 9 of Exhibit A (pages 198 and 200 of laboratory notebook E-2704) document the (notebook pages 198 and 200) synthesis of the other enantiomer of Isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

10. Page 8 of Exhibit A (page 198 of laboratory notebook E-2704) is the notebook entry for the final step and is signed by B. Hartman and dated August 2, 2001.

11. Page 9 of Exhibit A (page 200 of laboratory notebook E-2704) documents continued purification and is signed by B. Hartmann and dated August 3, 2001.

12. With regard to Exhibit A, B. Hartman performed the laboratory work at my direction and under my control.

13. Thus, the invention described in at least claims 1, 5, 9-11, 15, and 17 of the above identified application were completed by me or under my supervision prior to February 20, 2002 as documented in the laboratory notebook records appended hereto as Exhibit A. These activities, were carried out in Switzerland, which is a member of the World Trade Organization.

#### **DISCUSSION OF EVIDENCE IN EXHIBIT B**

14. Exhibit B is a collection of excerpts from laboratory notebook E-10779 which documents the synthesis and purification of 6-Fluoro-isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide and of 8-Fluoro-isoquinoline-3carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

15. Pages 1-6 of Exhibit B are the cover pages of the laboratory notebook E-10779.

16. Pages 7-8 of Exhibit B are pages 92 and 95 from laboratory notebook E-10779 which document the synthesis of 6-Fluoro-isoquinoline-3-carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

17. Page 7 of Exhibit B (page 92 of laboratory notebook E-10779) is the entry for the final step of the synthesis and is signed by B. Hartmann and dated December 16, 2002.

18. Page 8 of Exhibit B (page 95 of laboratory notebook E-10779) is the entry for continued purification and is signed by B. Hartmann and dated December 20, 2002.

19. Pages 9-11 of Exhibit B are pages 100-102 and 105 of laboratory notebook E-10779 and document the synthesis and purification of 8-Fluoro-isoquinoline-3carboxylic acid 1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl amide.

20. Page 9 of Exhibit B (page 100 of laboratory notebook E-10779) is the entry for the final step of the synthesis and is signed by B. Hartmann and dated January 3, 2003.

21. Pages 9-11 of Exhibit B (pages 101, 102, and 105 of laboratory notebook E-10779) is the entry for continued purification and is signed by B. Hartmann and dated January 6-18, 2003.

22. With regard to Exhibit B, B. Hartman performed the laboratory work at my direction and under my control.

23. The invention described in at least claims 12-14 of the above identified application were completed by me or under my supervision prior to February 14, 2003 as documented in the laboratory notebook records appended hereto as Exhibit B. These activities, were carried out in Switzerland, which is a member of the World Trade Organization.

#### CONCLUSION

24. I declare that the subject matter which is described and now claimed in the above-identified application was pursued with due diligence from the acts evidenced by Exhibits A and B through to the filing date of the above-identified application.

25. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

Date 23. 9. 2009  
By Max Peter Seiler  
Max Peter Seiler

# **EXHIBIT A**

### Microfilm process

|                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Document Group                      | Lab Notebook (Chemistry) |
| Lab Head - Name                     | Seller, Max Peter        |
| Lab Notebook No                     | Novartis                 |
| Lab Notebook No Novartis (archiv46) |                          |
| Lab Notebook Synbox2, 1. page       |                          |
| Date of last entry                  | 08/06/2001               |
| Checked by                          | Werner Beinertowitch     |
| Lab notebook No                     |                          |
| Microfilm necessary                 | yes                      |
| Lab Head - current PH Reference     | PH24412                  |
| Lab Notebook No Ciba                |                          |
| Lab Notebook Synbox2, last page     |                          |
| No. of volumes                      | 1                        |
| Lab Notebook Synbox2, last page     |                          |
| Lab Notebook No                     | 03                       |
| Lab Notebook No                     | 03.02.2002               |
| Lab notebook necessary              | yes                      |

|                                       |            |               |                      |
|---------------------------------------|------------|---------------|----------------------|
| Information by MWIS on<br>Bldg No 279 | 13.03.2002 | on floor: 524 | job file: 13.03.2002 |
|---------------------------------------|------------|---------------|----------------------|

11P0012100020.01/01

Max Peter Seller

NOVARTIS

# Novartis Pharma Laboratory Notebook

Book No. : E - 2704 Date issued: 30.08.1999  
Assigned to: Hartmann, B. Pers. No. : 5040858  
Supervisor (Lab Head): Seiler, H-P. Pers. No. : 5120532  
TA / Unit: NS Ref. : 34 28 PH 2.44

Completed books must be sent to:  
Pharma Knowledge and Information Management  
for microfilming and/or archiving.

Film No. :

# Novartis Pharma

Laboratory Notebook  
Laborjournal  
Journal de Laboratoire

Property of Novartis Pharma  
Eigentum von Novartis Pharma  
Propriété de Novartis Pharma

Book and contents Copyright © Novartis Pharma AG, Basel  
Unauthorised reproduction is strictly prohibited.



## Rules for Notebook Keeping

The laboratory notebook is used to make a systematic, permanent record of experimental work and concepts for the purposes of research and development, product registration and patent claim substantiation.

US patents are granted to the first to invent, rather than the first to file a patent application. Proving a date of invention, including the date of conception of the inventive idea, requires documentary evidence, which is most suitably provided by a properly kept laboratory notebook.

This notebook is the property of Novartis Pharma, and will contain confidential, proprietary, and trade secret information. Its contents are not to be disclosed to unauthorized persons, and it is to be retained under secure conditions upon company premises at all times.

The following rules apply:

1. Use the pages in natural order. Do not leave empty spaces or empty pages.
2. Use the index section to identify each project worked on, with the page numbers associated with that project.
3. Enter data and information, including formulae and drawings, directly into the notebook as soon as generated.
4. When recording experimental work:
  - Keep the record objective, clear and accurate.
  - Avoid subjective comments, e.g. that a given step is "obvious" or "routine".
  - Make as few conclusions as possible and base these on actual data.
5. Record novel concepts and ideas, whether or not relating to the immediate project. Be as specific as possible for example suggest compounds to be made and tested, their possible utility and proposed synthesis or test methods.
6. Write clearly and legibly in ink or with a ball-point pen. Pencils and non-permanent inks are not to be used.
7. Errors should be identified and explained.
8. Corrections must be made in such a manner that the original text is still recognizable and readable. Corrections and additions must be initialled and dated. It is forbidden to use correction fluids or erasers or to overwrite or to remove any pages.
9. Each page should preferably be completely filled. If this is not the case, unused portions of a page must be cancelled with a diagonal line.
10. Separate records (e.g. data sheets, memos, minutes, spectra, recordings, photos, machine printouts etc.) which support the record in the notebook, should be pasted onto the page using a glue stick (not rubber cement). Where this is not practicable (e.g. due to the size or quantity), the records are marked with the relevant journal and page numbers and filed separately in defined order. A precise reference to these annexes must be made in the Notebook, designating the content and allowing the annexes to be identified.
11. Annexes must be marked with a Notebook reference, e.g. "C-0004-17-12" (example for book C-0004, page 17, line 12). If the line number is superfluous it may be omitted.

## Regeln für das Führen des Laborjournals

Das Laborjournal dient der systematischen Protokollierung der wissenschaftlichen Arbeit im Labor sowie deren Konzeption und bildet dadurch eine wichtige Grundlage für die Erforschung und die Entwicklung neuer Produkte, sowie für deren Marktzulassung und insbesondere deren patentrechtlichen Schutz.

In USA kommt unter Umständen dem Nachweis eines Erfindungsaktes patentrechtlich entscheidende Bedeutung zu. Hierzu unverzichtbar sind fortlaufend geführte dokumentarische Protokolle der Erfindungsvorgänge. Das korrekt geführte Journalbuch ist die zweckmäßigste Form dieses protokollierten Nachweises.

Das Laborjournal wird vertrauliche proprietäre Geschäftsgeheimnisse enthalten. Dessen Inhalte dürfen unbefugten Dritten nicht zugänglich gemacht werden. Dieses Journalbuch ist Eigentum von Novartis Pharma. Es ist sehr sicher aufzubewahren.

Die folgenden Regeln sind anwendbar:

1. Verwenden Sie die Seiten in natürlicher Reihenfolge. Lassen Sie keine Seiten leer.
2. Identifizieren Sie die bearbeiteten Projekte im Inhaltsverzeichnis mit Angabe der reaktiven Seitennummern.
3. Informationen sollen ohne Verzögerung direkt in das Journalbuch eingetragen werden, auch Zeichnungen und Formeln. In die direkte Eintragung ausnahmsweise nicht möglich, so dürfen Zusatzblätter mit geeigneten Keywords permanent eingefügt werden.
4. Protokollieren Sie experimentelle Vorgänge und Beobachtungen möglichst objektiv, eindeutig und präzise. Vermeiden Sie subjektive Formulierungen, wie z.B. dass ein Schritt "wie üblich" durchgeführt wurde. Schlussfolgerungen sollen nur bei Notwendigkeit im Journalbuch festgehalten werden. Sie sollen direkt auf die festgehaltenen Daten und Beobachtungen basieren.
5. Halten Sie neue Konzepte und Ideen im Laborjournal fest, auch wenn diese nicht unmittelbar nur dem bearbeiteten Projekt zusammenhängen.
6. Schreiben Sie möglichst konkret, ggf. unter Angabe von chemischen Verbindungen, möglichen Anwendungen und Testmethoden.
7. Schreiben Sie klar und deutlich mit Tinte oder Kugelschreiber. Bleistift sowie lösliche Tinte dürfen nicht verwendet werden.
8. Korrekturen sind so vorzunehmen, dass die ursprüngliche Eintragung lesbar bleibt. Ferner sollen Korrekturen mit den Initialbuchstaben des Namens des Schreibenden und mit dem Datum der Korrektur versehen werden.
9. Die Verwendung von Korrekturflüssigkeit, sowie das Überkleben von Eintragungen oder das Entfernen von Seiten oder Teilen davon ist nicht erlaubt. Irrtümer sollen identifiziert und erklärt werden.
10. Jede Seite soll vollständig genutzt werden. Ist dies ausnahmsweise nicht möglich, so ist die Leerrunde mit einer diagonalen Linie zu sperren.
11. Informationen bzw. Aufzeichnungen, welche aus verschiedenen Gründen (insbes. wegen deren Art, Umfang oder Zusammenstellung) nicht in das Journalbuch eingetragen oder eingefügt werden können oder sollen, werden mit einem Verweis zum massgeblichen Journalbuch und der entsprechenden Seitennummer gekennzeichnet und chronologisch oder nach einem inhaltlichen Merkmal geordnet abgelegt.
12. Annexes werden mit einem Verweis auf das Laborjournal gekennzeichnet, z.B. "C-0004-17-12" (Beispiel für Buch C-0004, Seite 17, Zeile 12). Ist die Zeilennummer im Einzelfall belanglos, so kann sie weggelassen werden.

Die Auffindung getrennt abgelegter Aufzeichnungen (genannt: "Annexes", englisch) innerhalb einer Frist muss anhand der Eintragungen im Laborjournal gewährleistet sein. Für solche Querverweise müssen insbesondere die Randkolumnen der Journalbuchseiten zur Verfügung. Nicht der Ort der Aufbewahrung, sondern die Kennzeichnungen der jeweiligen Akten sind massgeblich.

Annexes sind, wie auch die Journalbuchseiten selbst, zu datieren und handschriftlich zu unterzeichnen.

Elektronisch bzw. magnetisch erzeugte Datenaufzeichnungen können ebenfalls als Annexes dienen. Wichtige Daten sind jedoch mindestens Auswertungen auf Papier auszudrucken, zu unterschreiben, und im Journalbuch fest einzukleben, oder mit entsprechenden Querverweisen wie übrige Annexes geordnet abulegen. Solche sind insbesondere: Identifikation und Wirkung von Treffern (jedoch nur von Treffern) aus pharmakologischen oder virtuellen (computerisierten) Screening-Versuchen, inkl. Hochdurchsatz-Screens.

Allgemein übliche anerkannte Fachbegriffe sollen verwendet, Jargon hingegen vermieden werden. Abkürzungen, spezielle Begriffe, Handelsmarken usw. sind im vorgesehenen Verzeichnisteil des selben Journalbuchs zu definieren.

Jede nummerierte Seite des Journals ist bei deren Verabreichung vom Projektleiter mit Datum und handschriftlicher Unterschrift zu versehen.

Jede Journalseite ist zudem noch von einem Zeugen zu unterschreiben und zu datieren, der die Eintragungen gesehen und verstanden hat, jedoch am Projekt anwesend nicht beteiligt ist.

Diese Gegenzeichnungen werden mindestens einmal wöchentlich durchgeführt.

Wichtige Annexes (vgl. Abschnitt 8) sollen ebenfalls bearbeitet werden. Nach der Gegenzeichnung durch den Zeugen dürfen keine Änderungen oder Ergänzungen vorgenommen werden.

Jede Person, die Eintragungen im Journalbuch selbst macht oder bearbeitet, identifiziert sich im Unterschriftenverzeichnis des selben Journalbuchs mit vollem Namen und Personalnummer.

# Règles pour la tenue du journal de laboratoire

Le journal de laboratoire est un protocole systématique du travail expérimental et des concepts développés dans le laboratoire. Il constitue une importante base fondamentale pour le développement de nouveaux produits, leur enregistrement et leur protection par des brevets.

Aux USA, la preuve de la date de la découverte d'un produit pour des raisons commerciales a une importance déterminante pour l'obtention d'un brevet. Pour ce faire, une documentation systématique et continue de tous d'une découverte est indispensable. Un journal de laboratoire soigneusement tenu, fournissant une date pour la conception et la réalisation d'une invention, est le meilleur moyen pour apporter les preuves nécessaires.

Le journal de laboratoire contient des indications confidentielles qui sont la propriété de l'entreprise. Son contenu n'est pas accessible à une autre partie qui n'en a pas l'autorisation. Le journal de laboratoire est la propriété de Novartis Pharma. Il est à conserver dans un endroit sûr.

Les règles suivantes doivent être appliquées:

1. Utiliser les pages numérotées dans leurs seize numéros. Ne laisser aucune page vide. Répertorier les entrées effectuées dans un index en indiquant la numérotation des pages s'y rapportant.
2. Consigner immédiatement les informations dans le journal de laboratoire, ainsi que les dessins, les croquis et les formules. Si l'enregistrement ne peut pas se faire immédiatement, il est possible d'ajouter des feuilles supplémentaires en utilisant une colle adhésive. Consigner les processus expérimentaux et les observations de manière objective, nette et précise. Éviter les expressions subjectives comme par exemple une étape qui semblerait "comme d'habitude". Ne consigner des conclusions que si elles sont absolument nécessaires. Ces conclusions doivent être basées uniquement sur les données obtenues.
3. Consigner dans le journal de laboratoire les concepts et idées nouvelles; même si celles-ci n'ont encore été mises à l'épreuve ou si elles ne sont que des idées. Annoter de la façon la plus descriptive possible, si possible en indiquant les formules chimiques, les applications ou méthodes de mise en œuvre.
4. Écrire de façon claire et nette à l'encre ou au stylo à bille. Corrections et erreurs effaçables ne doivent pas être utilisées.
5. Les corrections sont à faire de manière telle que le texte original reste lisible. En outre, les corrections doivent être paraphées par les initiales du rédacteur et datées de la correction doit être indiquée. L'utilisation d'un correcteur liquide, d'un collage ou d'un tamponnage d'un page dans sa totalité ou en partie sont interdites. Les erreurs doivent être identifiées et expliquées.
6. Chaque page doit être remplie dans ses limites. Si cela n'est pas possible, barrer par un trait en diagonale l'espace vide.
7. Les informations, comme par exemple des enregistrements ou des spectres, qui ne peuvent pas être reproduits dans le journal de laboratoire doivent être conservés et référencés avec indication d'une référence au journal de laboratoire s'y rapportant et du numéro des pages correspondantes. Ces informations ("références") doivent être classées de façon chronologique ou thématique. Les données seront marquées d'une référence au journal de laboratoire, par exemple "C-4004-17-12" (exemple pour un livre C-4004, page 17, ligne 12). Si le numéro de la ligne est suspect, il peut être omis.

Elles doivent pouvoir être retrouvées rapidement à partir du journal de laboratoire. Pour de tels travaux, des pages ont été spécialement réservées dans le journal de laboratoire. Les données doivent être classées et paraphées à la main.

11. Chaque personne qui fait un enregistrement ou qui en est témoin doit être identifiée dans l'index des signatures du journal de la bourse avec indication complète de son nom et de son numéro personnel.

Table of Contents and Signatures  
Verzeichnis der Mitarbeiter/ Unterschriftenverzeichnis  
Registre des Collaborateurs et des Signatures

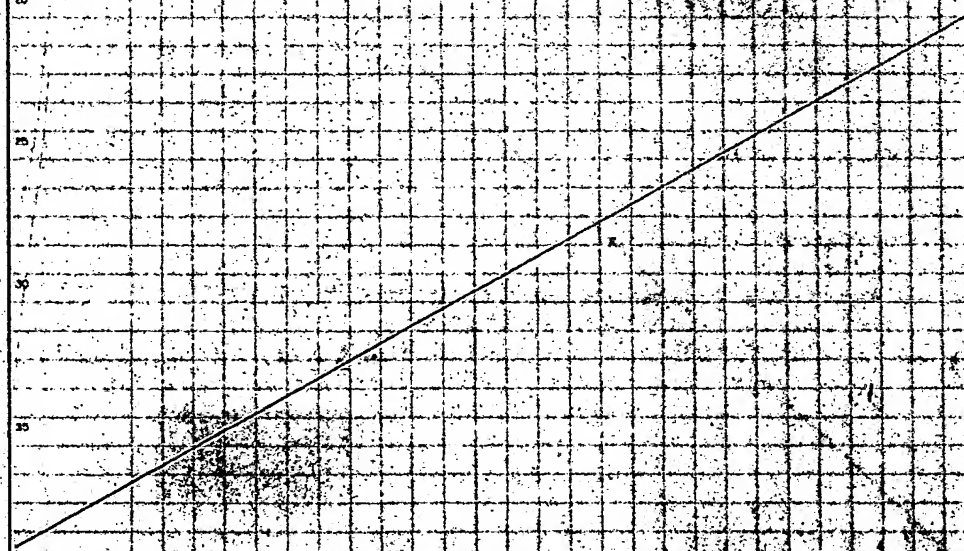
| Date<br>Datum<br>Date | Name<br>Nom<br>Nom   | Personal No.<br>Personen-Nr.<br>No. personnel | Signature<br>Signature<br>Signature | Initials<br>Initiales<br>Iniciais |
|-----------------------|----------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 6.09.90               | HERTMANN Bernd       | 5040858                                       | <i>[Signature]</i>                  | HB                                |
| 2.02.01               | Roth, Christel       | 5157833                                       | <i>[Signature]</i>                  | CR                                |
| 12.3.01               | Reinhold, Stefan     | 5115077                                       | <i>[Signature]</i>                  | RS                                |
| 01.01.01              | Wagner, Hans-Joachim | 5052226                                       | <i>[Signature]</i>                  | HW                                |

This journal is a confidential document. It contains information that is not to be disclosed to the public. The information contained herein is the property of Novartis Pharma. It is to be kept in a secure place and is not to be loaned, copied, or otherwise made available to third parties. The information contained herein is to be destroyed when it is no longer needed.

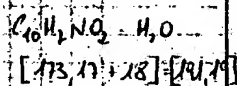
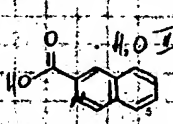
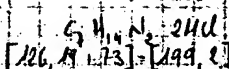
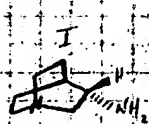
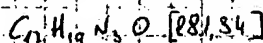
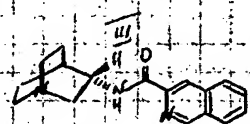


Die Kristalle E-2704-1890 werden in  $\text{HClO}_4$  gelöst (400 mg in 5 ml) und mit 3 ml 1 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Die Lösung wird eingedunstet und mit 10 ml methanolischen Schmelzflüssigkeit E-2704-1890 versetzt. Die Kristalle werden mit wenigem  $\text{H}_2\text{SO}_4$  verdünnt und abfiltriert. Es erhält man 3,5/5 mg Kristalle.

30 mg Pulv.  
 E-2704-1890  
 40 mg Kr.  $[\eta]_D^{25} = +4,262$  (in 0,30 N  $\text{HClO}_4$ )  
 $S_{mp} > 250^\circ\text{C}$







## Zusatz

MVL mmol Menge

|  |     |      |                   |
|--|-----|------|-------------------|
| I. N.V.P. 100388 - 17.2 (P. 102432, 02.01)   | 1   | 0,38 | 475 mg            |
| II. Isochlorin - 3-carbonsäurehydrat         | 1,1 | 2,62 | 500 mg            |
| N,N'-dicyclohexylcarbodiimid (DCC) [806, 33] | 3,5 | 8,54 | 1,78 g            |
| 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) [126, 173]      | 1,5 | 3,57 | 1,80 mg           |
| DMF-Fluka                                    |     |      | 15 ml             |
| Hünig's Base [129, 15]                       | 3   | 7,15 | 924,6 g = 1,92 ml |
| IV - Ev. Verb.                               | 1   | 0,38 | 670 mg            |

## Durchführung auf Reagenzglasbank

500 mg Ed. II werden in 15 ml DMF vorgelegt. Dazu gibt man 480 mg HOBt und anschließend 1,78 g DCC. → rührt es 1 Std bei 7. T. nach → weißer Niederschlag (DCC-Nachschlag).  
Man gibt dann 475 mg Ed. I sowie 1,22 ml Hünig's Base → rührt es bei 7. T. über Nacht weiter und lässt es 48 Std bei 7. T. stehen → weißer Niederschlag wird abfiltriert; mit DMF/MTBE 1/4 und MTBE allein nachgewaschen.  
↓  
Kv ①  
DCC-Nachschlag  
↓  
in 100 ml in Reagenzglasbank weiter kristallisiert.  
↓  
abfiltriert werden und mit DMF/MTBE 1/5 und MTBE 2-3 mal nachgewaschen.  
↓  
Kv ②  
Ev. Verb.  
E: 1704 - 1787

|   |                       |  |                       |   |
|---|-----------------------|--|-----------------------|---|
| Accepted by<br>Protoniert durch<br>Verbalte per | Date<br>Datum<br>Date | Unpublished and unreviewed by<br>Veröffentlichung und Überprüfung durch<br>Datum<br>Date | Date<br>Datum<br>Date | Continued on page<br>Fortsetzung siehe Seite<br>Continued on page |
| Protoniert durch                                | 02.08.06              | Unpublished and unreviewed by  | 02.08.06              | Continued on page   |

Mittelwert von 10 Messungen



Die ML im Jahr 1988 zeigt, daß durch weiteres  
Steigern der Kälteleistung einen gewissen  
Wiederholung der abfallenden wird und  
mit  $\Delta T = 1/5$  und  $\Delta T = 1/5$  und  $\Delta T = 1/5$  allein  
nachgewiesen.



Mittelwert von 10 Messungen

Die Kristalle ① und ③ werden in E10H gelöst und mit 5 ml  
2 N HCl in E10H versetzt  $\rightarrow$  klare Lösung wird bis auf 1/2 gel. umgerührt  
(wässrige Phase) und wird weiter verdünnt  $\rightarrow$  klarer Trüffelsatz  
abgeschleut und mit 10 ml verdünnt.

ML 500 ml  
[ $\eta$ ]<sub>0</sub> = 3,08  
( $\rho = 0,35$  in ml/g)

Mittelwert von 10 Messungen



ML 500 ml  
[ $\eta$ ]<sub>0</sub> = 3,08  
( $\rho = 0,35$  in ml/g)

ML 500 ml  
[ $\eta$ ]<sub>0</sub> = 3,08  
( $\rho = 0,35$  in ml/g)

ML 500 ml  
[ $\eta$ ]<sub>0</sub> = 3,08  
( $\rho = 0,35$  in ml/g)

| Experiment<br>Name | Mittelwert<br>von 10 Messungen | Unterschied und Standard<br>abweichung | Datum    | Gezeichnet von<br>Prüfungsfähigkeit<br>Gezeichnet von |
|--------------------|--------------------------------|--|----------|---|
| Experiment 2       | 03.03.01                       |  | 03.03.01 |   |

# **EXHIBIT B**

Microfilm process ID: hartmbe01bgjle

|                     |                          |                       |            |
|---------------------|--------------------------|-----------------------|------------|
| Document Group      | Lab Notebook (Chemistry) | Lab Head - current PH | PH-24      |
| Lab Head - Name     | Seller, Max Peter        | Lab Notebook No Ciba  |            |
| Lab Notebook No     |                          |                       |            |
| Novartis            |                          |                       |            |
| Lab Notebook No     | E-10779                  |                       |            |
| Novartis (archival) |                          |                       |            |
| Lab Notebook        |                          | Lab Notebook Sandoz   |            |
| Sandoz, 1. page     |                          | last page             |            |
| Date of last entry  | 08.03.2003               | No of volumes         | 1          |
| Checked by          | Werner Beinischewitch    | on                    | 17.09.2003 |
| Last microfilm No   |                          | Last microdate        |            |
| Microfilm necessary | yes                      | pdf-file necessary    | yes        |

|                       |            |        |             |          |            |
|-----------------------|------------|--------|-------------|----------|------------|
| Microfilmed by WWB on | 29.07.2003 | on     | 629         | pdf-file | 29.07.2003 |
| Blip No               | 753        | filmo: | JAZ Band No |          |            |



NOVARTIS

Novartis Pharma  
Laboratory Notebook  
Laborjournal  
Journal de Laboratoire  
実験ノート

Notebook No.  
Journal Nr.  
Journal №  
実験ノート番号

E- 10779

Date issued  
Ausgehändigt am  
Remis la  
発行日

24. Mai 2002

Assigned to  
Ausgegeben an  
Remis à  
受入人

HARTMANN Bernard

Employee No.  
Personal-Nr.  
N° personnel  
社員番号

5040858

Supervisor  
Vorgesetzter/  
Superieur  
上司

SELLER Max Peter

Employee No.  
Personal-Nr.  
N° personnel  
社員番号

520532

Org. Unit  
Organisation  
Organisation  
所属部署

MS

Site  
Standort  
Place  
製造地

MSJ-507.201

PH 24442

The completed book must be sent to the research site records retention unit  
for microfilming and/or archiving.

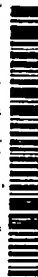
Das abgeschlossene Buch ist der lokalen Archivorganisation der Forschung zwecks  
Microverfilmung bzw. Archivierung zuzustellen.

Le journal complété doit être envoyé à l'organisation locale de dépôt des archives de  
recherche pour être microfilmé et/ou archivé.

書き終えたノートは、マイクロフィルム作成および保管のために所在地の資料保管ユニット  
に提出しなければならない。

Film No.

HARTMANN BOUTLE 01/01



Max Peter SELLER

# Novartis Pharma

Laboratory Notebook

Laborjournal

Journal de Laboratoire

実験ノート

Property of Novartis Pharma

Eigentum von Novartis Pharma

Propriété de Novartis Pharma

ノバルティス ファーマ社所有物

Copyright © 2000

Book and contents protected by law.

Unauthorised reproduction of any kind, in whole or in part, is strictly prohibited.

Kein Teil des Buches darf ohne schriftliche Genehmigung von Novartis Pharma in irgendeiner Form reproduziert werden.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par tous procédés, réservés pour tous pays.

ノートとその内容は法律によって保護される。

全体または一部のいかなる物でも、不正な複製（コピー）は厳禁。

## PROPERTY OF NOVARTIS PHARMA: CONFIDENTIAL

## Novartis Pharma: Global Laboratory Notebook Guidelines

This laboratory notebook is to be used to make a systematic permanent record of all experimental work and to record ideas or concepts, which might be used to support patents, product registrations and other Novartis Research and Development activities. No other form of notebook may be used to record experimental observations. Loose-leaf binders may only be used to store accessory records. Provide sufficient experimental detail to allow an independent reader with basic skills in the appropriate discipline to reproduce the work.

The book is issued to you and it is your personal responsibility to ensure its security at all times. This will usually mean that the book is to remain on Novartis premises and that any relocation must be properly authorised. This Laboratory Notebook must be submitted promptly to the Local Records Retention Unit for microfilming when full (i.e. within 6 months of being filed). The book must be returned to the Records Retention Unit for permanent safe storage within 6 months of being backed up to microfilm, if you relocate to a different site, or if you leave Novartis Research.

Lab notebook contents must comply with Novartis Research Quality System SOP 5.7: "Management of Scientific Records"

## General

On receipt of a new notebook immediately check the book identification page for accuracy and completeness, and then notify your employee number, signature, and initials in the "Table of Contributors and Signatures".

Keep records clear, objective, accurate and ensure they are dated unambiguously.

Write using a ballpoint pen in black, waterproof ink. Do not use pencil or felt which may run if wet.

Whenever practicable, record directly into the lab notebook.

Handwriting must be legible to be of evidential value.

Use pages in a chronological, sequential order. Do not leave empty spaces or empty pages. Cross through empty space with a diagonal line or X.

NEVER remove pages from the book and do not obscure the printed page numbers.

Keep all entries within the printed margins.

When making corrections cross out with a single line. The original entry must remain readable.

All corrections and additions must be initialled and dated. Explain corrections if they change the interpretation of the experiment. Corrections may only be made by the original author.

Books, which are discontinued but not filed must be properly terminated by writing "Book Discontinued - No Entries Beyond This Page" on the first empty page. This first page must be signed and witnessed.

## Accessory Records

Place accessory records into the book with a permanent reference. Sign or initial over the edges of sheets pasted into the book. Do not overlay material pasted into the book.

Accessory records which are too bulky to paste into the book must be stored in files or binders which are properly labelled and bi-directionally cross referenced. Files or binders must be specifically identified and their labels should contain a cross reference to the laboratory notebook number. Key items of accessory records must be signed and dated.

## Authenticity and Signatures

Entries should wherever possible be made only by the person to whom the book is issued. In exceptional cases where multiple authorship is required, it must be clear who recorded which entries and when. The multiple authorship should be defined in the "Table of Contributors and Signatures".

Sign and date each page as it is completed. Sign and have witnessed any blank pages that are crossed out.

Completed pages must be witnessed and dated within 2 weeks of being signed by the author.

A witness should be someone of appreciating the work recorded and by patent protection, the witness should have a degree of independence and not be directly involved in the same research activity.

Witnesses must record their signature and employee number in the "Table of Contributors and Signatures" the first time they witness each book.

## Indexing

The lab notebook must contain a "Table of Contents" (experiments, research programmes, compounds, etc.). The "Table of Contents" must contain sufficient information to facilitate easy review of the book contents by an independent reader.

Define all abbreviations used in a "Table of Abbreviations".

Use a uniform format for lab notebook references - this should comprise the book number + page number (e.g. E-0000-56).

## Structure

Structure the notebook entries to assist interpretation by independent readers. Use headings where appropriate. The description of experiments must include (but not necessarily be limited to) at least the following items:

Date and Title

Materials - record the source and batch numbers of key materials. Define Novartis experimental compounds fully, always include salt and batch codes.

Method - Provide sufficient experimental detail to allow an independent reader with basic skills in the same scientific discipline to reproduce the work. Record all deviations from standard protocols however small.

Results - Record ALL experiments and findings, even those which may be considered to have "not worked" or be "negative".

Interpretation - must be supported by the experimental data. Avoid the use of subjective comments and opinions such as "definitive", "troubling", "clear".

## Ideas

Record novel concepts and ideas. Be as specific as possible e.g. suggest compounds to be made, their possible utility and proposed synthetic routes or test methods. Ideas for novel concepts must be signed and promptly witnessed to be of value.

## Security

The notebook remains the property of Novartis at all times and will contain confidential, proprietary and trade secret information and must not be disclosed to unauthorised persons.

Books should ideally be kept locked in fire-resistant storage when not in use.

Books must not be removed from Novartis premises unless appropriate authorisation has been obtained.

Copies of laboratory notebook pages should be made only if absolutely necessary. Copies must be treated as confidential material like the book itself. Paper copies must be destroyed according to the standard practices (i.e. shredding, diamond cutting, etc.) as soon as they have served their purpose.

## Novartis Pharma : Globale Richtlinien für Laborjournale

Dieses Laborjournal dient dazu, systematische dauerhafte Aufzeichnungen aller experimentellen Arbeiten anzuführen und Ideen oder Konzepte aufzuzeichnen, die möglicherweise verwendet werden können, um Patente, Produktentwicklungen und andere Aktivitäten der Forschung und Entwicklung von Novartis zu unterstützen. Es darf nur dieses Laborjournal verwendet werden, um Beobachtungen bei Experimenten aufzuzeichnen. Ohne für Einzelblätter dürfen nur verwendet werden, um Zusatzunterlagen anzuführen. Es ist ausdrücklich Details der Experimente zu leisten, um einer unabhängigen Person mit Grundkenntnissen in dem betreffenden Gebiet die Wiederholung der Arbeit zu ermöglichen.

Das Journal wird Ihnen ausgehändigt, und es liegt in Ihrer persönlichen Verantwortung, seine Sicherheit zu jedem Zeitpunkt zu gewährleisten. Dies bedeutet, in Abhängigkeit von dem Firmengeld von Novartis, dass Sie sicherstellen, dass das Journal zu jedem Zeitpunkt zu gewährleisten. Ordnungsgemäß eine Genehmigung einzuholen ist. Dieses Laborjournal ist ungeachtet an das dritte Archiv (Records Retention Unit) zur Archivierung weiterzuleiten, sobald es abgeschlossen ist (d.h. innerhalb von 6 Monaten nach Vervollständigung). Spätestens 6 Monate nach der Archivierung oder wenn Sie die Recherche Sie wechseln oder wenn Sie aus Novartis Research austreten, müssen Sie das Journal der Archivierung zu dauerhaftem und sicheren Aufbewahrung zurückgeben.

Die Inhalte eines Laborjournals müssen der SOP 5.7 "Management wissenschaftlicher Unterlagen" des Qualitätssystems von Novartis Forschung entsprechen.

## Allgemeines

Bei Eintrag eines neuen Journals sollten Sie umgehend die Angaben über die Identifizierung auf Richtigkeit und Vollständigkeit überprüfen und Ihre Personnummer, Ihre Unterschrift und Initialen im „Unterschriftenverzeichnis“ eintragen.

Halten Sie Aufzeichnungen klar, objektiv und korrekt und stellen Sie sicher, dass die Datierung eindeutig ist.

Benutzen Sie einen Kugelschreiber mit schwarzer, wasserfester Tinte. Verwenden Sie keinen Bleistift oder Tinte, die bei Nässe zerläuft. Wenn immer möglich, tragen Sie Ihre Aufzeichnungen direkt in das Journal ein.

Handgeschriebene Eintragungen müssen lesbar sein, um Beweisdruck zu haben.

Verwenden Sie die Seiten in chronologischer, aufsteigender Reihenfolge. Lassen Sie keine Leerzeilen und keine Seiten frei. Streichen Sie keinen Platz mit einer diagonalen Linie oder einem X durch. Entfernen Sie NIEMALS Seiten aus dem Journal und verdecken Sie nicht die gedruckten Seitenzahlen.

Alle Einträge müssen innerhalb der gestrichelten Ränder bleiben. Wenn Korrekturen vorgenommen werden, so ist der Originaltext mit einer gestrichelten Linie durchzustreichen und muss lesbar bleiben. Alle Korrekturen und Zusätze müssen mit Initialen und Datum versehen werden. Korrekturen sind zu erläutern, wenn die Interpretation des Experiments verändert. Korrekturen dürfen nur vom Organisator der Originaldaten vorgenommen werden.

Journal, die nicht weiter verwendet werden, aber noch nicht abgeschlossen sind, müssen ordnungsgemäß entfernt werden. Dazu erfolgt auf der ersten freien Seite der Eintrag „Journal beendet – keine weiteren Einträge nach dieser Seite“. Diese abschließende Seite ist vom Autor von der Archiv und einem Zugerhörigen Zeugn zu unterzeichnen.

Zusatzunterlagen  
Kleben Sie beglaubigtes Material mit einem dauerhaften Klebstoff in das Journal. Fügen Sie Ihre Unterschrift oder Ihre Initialen über die Ränder von Blättern ein, die Sie in das Journal kleben. Überprüfen Sie kein Material, das in das Journal geklebt wurde.

Zusatzunterlagen, die zu umfangreich sind, um in das Journal geklebt zu werden, müssen in Ordern oder Heften aufbewahrt werden, die ordnungsgemäß gekennzeichnet und datiert sind. Mit Querverweisen versehen sind Ordner oder Hefen müssen einen Querverweis auf die Nummer des Laborjournals enthalten. Wichtige Zusatzunterlagen sind mit Datum und Unterschrift zu versehen.

Autor/Innen und Unterschriften  
Einträge sind nach Möglichkeit nur von denjenigen Personen vorzunehmen, an die das Journal ausgeteilt wurde. In Ausnahmefällen, in denen Einträge mehrere Autoren/Autorinnen erfordern, muss klar erkennbar sein, wer welche Einträge vorgenommen hat. Alle Autoren/Autorinnen sind im Unterschriftenverzeichnis zu definieren.

Jede vollgeschriebene Seite ist mit Unterschrift und Datum zu versehen. Freie Seiten, die durchgerechnet werden, sind von Autor/innen der Archiv und einem Zeugen/Zeugin zu unterschreiben.

Vollgeschriebene Seiten müssen innerhalb von 2 Wochen nach Unterschrift des Autor/der Autorin gegenstandslos und dabei werden.

Ein Zeugnishaft Zeugnis sollte in der Lage sein, die aufgeschriebene Arbeit zu bezeugen. Er/sie sollte aus Gründen des Patentschutzes

Datum der Freigabe : November 2000

## Novartis Pharma : Règlement Global du Journal de Laboratoire

Ce journal de laboratoire doit être utilisé pour faire des archives permanentes et systématiques de tout travail expérimental et pour archiver les idées ou concepts qui pourraient être utiles pour soutenir des brevets, des enregistrements de produits et autres schémas de la Recherche et du Développement Novartis. Aucune autre forme de journal ne peut être utilisée pour archiver des observations expérimentales. Les classeurs à feuilles mobiles peuvent être utilisés seulement pour conserver des archives accessoires. Des classeurs expérimentaux supplémentaires doivent être fournis pour permettre à un lecteur indépendant ayant des compétences de base dans la discipline appropriée de reproduire le travail.

Le journal vous est donné et c'est votre responsabilité personnelle d'assurer sa sécurité à tout moment. Ceci signifie habituellement que le journal doit rester dans les locaux de Novartis et que tout déplacement doit être l'objet d'une autorisation en forme et de date. Ce journal de laboratoire doit être soumis immédiatement à l'Unité locale d'Enregistrement des Archives pour être microfilmé quand il est plein (c'est-à-dire dans les 6 mois après qu'il soit plein). Le journal doit être retourné à l'Unité de Dépôt des Archives pour être conservé en permanence et en toute sécurité dans les 6 mois après qu'il soit microfilmé, si vous développez dans un autre site ou si vous quittez la Recherche Novartis.

Le contenu du Journal de laboratoire doit être conforme au Système de Qualité de la Recherche Novartis SOP 5.7 - "Management of Scientific Records".

**Généralités**  
À la réception, un nouveau journal doit être immédiatement inspecté et évalué. Le journal doit être exempt de taches, de plis, de déchirures, de dommages, de saletés, de numéros manquants, de signatures et d'initiales dans le "Tableau des Collaborateurs et Signatures". Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Le journal doit être exempt de tout autre contenu, de notes, de dessins, de schémas, de données, de calculs, de graphiques, de photos, de films, de bandes, de disques, de logiciels, de matériel, de tout autre objet ou de tout autre contenu qui ne soit pas directement lié à la recherche.

Date de communication : Novembre 2000



ノバルティス ファーマ社：実験ノート指針

[illegible]

一、總論

新しい英紙ノートをあげたつたら、直ちに印刷機の前へつて印刷機で完全であることを確認した後、「足踏者おひき寄れ」と叫び、その足踏者とインシヤを記入し、着るもの。  
足踏者は朝服に客用紙に正確に記入し、はつりと日付を入れる。  
着る物水性インクの前へつてインシヤを用いて記入する。但し客用紙は水性インクを使用してはならない。  
可能な場合は常に、英紙ノートに直接記入する。  
可能な限りその朝服をもたせるために、手番は読みやすいものとしなければならない。

齊一

決して「ノートのページ」を制訂してはならない。また、印刷を  
決して「ノートのページ」を制訂してはならない。  
全て、印刷の枠内に収まる。  
修正する場合は一本線を引いて明し、元の位置を修正するよ  
うに置いた後かきかき直してはならない。  
元の位置および追加は印文字および目付線を書き加えてお  
く。複製の時に必要とする場合は、修正位置を記入する。修正は  
書き手本人によってなされるべきではない。  
空白ページは、印刷のついていないにもかかわらず「ノート」を通じて終了  
する場合は、印刷のついていない「ノート」中に「このページは印刷  
されない」と書き、ノートの記入を印刷に制訂してはならない。な  
らば、この最終ページには書き手が追加の書き込みを記入しなけれ  
ばならない。

**功的足征**

補助的項目は永久償還期を用いて要領ノートに記入する。ノートに記入するノートの上に、または別表を記入する。ノートに記入するものに、さらに記入してはいない。

補助的項目がとばざって要領ノートに記入してはいない。適切なラベルを付し、両方向に相互参照できるファイルまたはパイプラインを指定しなければならぬ。ファイルまたはパイプラインは図に特定できるように、要領ノート番号を照合できるラベルを付ける必要がある。補助的項目は、番号と日付を記し、なければならない。

貴姓上は如何

[illegible]

發行日：2000年11月

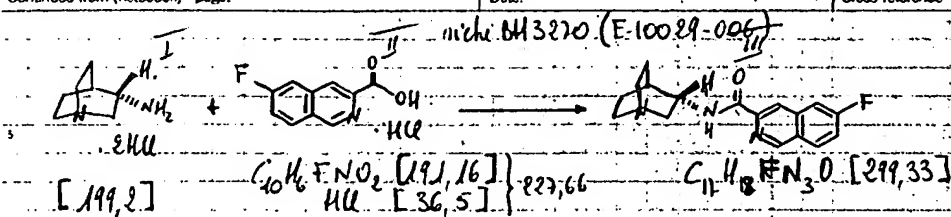
[illegible]

Each person making or witnessing notebook entries identifies him- or herself by name, signature and initials in the table of contributors. Wer Aufzeichnungen ausfüllt oder bezeugt, identifiziert sich mit Namen, Unterschrift und Initialen in Untertafelverzeichnis. Chaque personne enregistrant ou attestant les données s'identifie par son nom, sa signature et ses initiales dans le tableau des collaborateurs. ノート各記録者は必ず氏名、署名、イニシャルを記入し、サイン欄に氏名とイニシャルを記入する。

Continued from (notebook) - page:

Date:

Cross reference



| Quantität  | MV  | in Mol | Menge             |
|--|-----|--------|-------------------|
| I - NVP-XAD388-AA-2 (PLB 2432-02.01)                         | 1   | 1,67   | 333mg             |
| II - E-10779-090A +  | 1   | 1,67   | 380mg             |
| N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) [206,33]                 | 3,5 | 5,01   | 1,033g            |
| 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) + 12% H <sub>2</sub> O [135,13] | 1,5 | 2,50   | 338mg             |
| DMF Fluka  |     |        | 1ml               |
| Hünig's Base [129,25]  | 4   | 6,68   | 863,4mg/155-1/4ml |
| III Endverb  | 1   | 1,67   | 500mg             |

### Vorführung auf Reagenziarkarte

380mg Ed II werden in 1ml DMF suspendiert, dann gibt man 0,35ml Hünig's Base  $\rightarrow$  Klärung, dann gibt man sukzessive 338mg HOBt und 1,033g DCCI  $\rightarrow$  rührt es 1 Std. bei r.t.  $\rightarrow$  weißer Niederschlag (DC-Harnstoff!)

Dann gibt man 333mg Ed I sowie 0,8ml Hünig's Base  $\rightarrow$  rührt es nun bei r.t. über Nacht weiter.

$\rightarrow$  DC-N ist reagiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit DMF/MTBE 1/2 und MTBE nachgewaschen.

Der Niederschlag: DC-Harnstoff.

E-10779-0917

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1. Substanz<br>2. Substanz<br>3. Substanz<br>4. Substanz<br>5. Substanz<br>6. Substanz<br>7. Substanz<br>8. Substanz<br>9. Substanz<br>10. Substanz | 1. Substanz<br>2. Substanz<br>3. Substanz<br>4. Substanz<br>5. Substanz<br>6. Substanz<br>7. Substanz<br>8. Substanz<br>9. Substanz<br>10. Substanz | Der Fall<br>DCCI<br>HOBt<br>F3J<br>nL<br>Ed I |
|---|---|---|

Continued on (notebook) - page: 095

 Recorded by  
 Protokollant durch  
 Protokollant per  
 20.08.02

Hünig's Base

 Date  
 Datum  
 16.12.02

 Understood and witnessed by  
 Verstanden und bezeugt durch  
 Compens et certifié par  
 16.12.02

 Date  
 Datum  
 16.12.02

Title:

BU3471

Book No. E-

10779

95

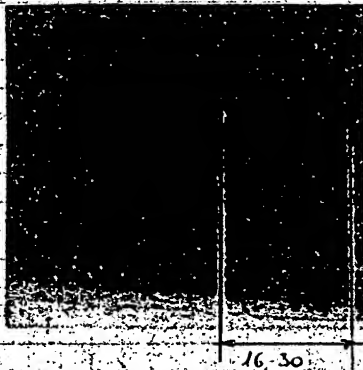
Continued from (notebook) - page:

092

Date:

Cross reference

8. NL-E 1079-0929 wird am Retavapor bei 50°C eingeeignet und am  
 110 getrocknet (kurz) → E.R. wird am 2-3g Kieselgel adsorbiert  
 und mittels MITBE/ETOH/NH<sub>4</sub>OH 80/18/2 bis 75/25/2.5 an  
 Säule φ innen 8.9mm, Kieselgel (0.04-0.063 mm) Höhe 29.5cm  
 chromatographiert (Fr. 10:25 ml)



Fr. 16-30 wird am Retavapor bei  
 30-35°C eingeeignet E.R. krist.  
 wird in wenig mit MITBE suspendiert  
 und abfiltriert, mit MITBE/Heilon  
 5/5 nachgewaschen

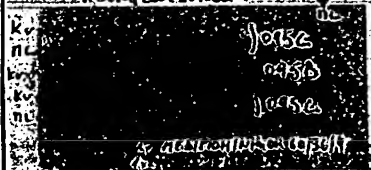
→ kv 385mg E 1079-0957  
 Ausbeute kv 92%  
 NL 95mg  
 1:0  
 SP 1:0  
 1:10  
 208392



Die Kristalle werden in wenig  
 170H/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit  
 2.5 ml 1:1 HCl/ETOH versetzt  
 → Kristallisation wird eingeeignet  
 E.R. krist. wird in Heilon aus-  
 gewaschen und abfiltriert, mit  
 Heilon nachgewaschen

Die Kristalle 0956 werden in wenig  
 ETOH aufgenommen und mit Heilon/  
 170E versetzt → Ausfall wird ab-  
 filtriert und mit ETOH/Heilon 4/6  
 nachgewaschen

→ kv 480mg E 1079-0958  
 (2 Mol. HCl in Heilon)



kv 370mg E 1079-0959  
 1:1 HCl 1:802  
 Schmelzpunkt mit Decompenkon  
 Analyse N 5.4% g/urteil N 5.16%  
 1:1 HCl 1:802  
 1:1 HCl 1:802  
 1:1 HCl 1:802

Prepared by

J. H. H. H.

Date

30.12.02

Understood and prepared by  
 Verstanden und bereit durch  
 Compté et certifié par  
 PERSONNEL QUALIFIÉ

Date

30.12.02



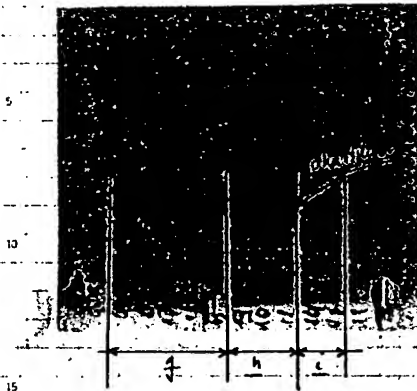


Continued from (notebook) - page:

101

Date:

Cross reference



Fr. 5 - 8 g

Fr. 9 - 12 h

E-10779-102C

Fr. 13 - 16 f + c 9 mg

E-10779-102H

Fr. 5: FS+

300,4 und 282,4

gewünscht Verb.

ohne  
Fluor

Fr. a, d, g werden zusammen genommen. E.R. 80 mg und  
mit H<sub>2</sub>O, MTBE, EtOH/NH<sub>4</sub>OH 80/10/10 in Säule f. in 9. Bau. K. idgel  
(0,04-0,063 mm) Höhe: 16 cm, chromatographiert (Fr. 5: 15-20 ml)

IR: 20300024.0.18.10.10.10

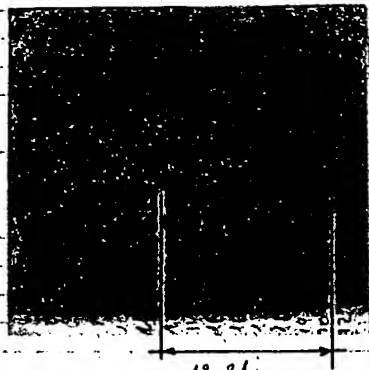
IS: 0300018.18.10.10.10.10

Fr. 12-21 E.R. 80 mg

Fr. 12-21 E-10779-102B

NMR: 20300068.10.10.10.10.10

Dieser E.R. ergibt aus MTBE einen kristallinen  
Niederschlag, der abfiltriert wird und mit Äther  
nachgewaschen.



12-21

Kv 255 mg

Er ergibt beim Einengen  
einen kristallinen Rückstand, der in wenig Äther  
suspendiert wird und abfiltriert.

Kv 10 mg

MTBE/EtOH/NH<sub>4</sub>OH 60/10/10

Continued on (notebook) - page: 105

Recorded by  
Protokolliert durch  
Date

Johann 3

Date  
Datum  
Date

4.01.03

Understood and witnessed by  
Verstanden und bezeugt durch  
Compte et certifié par  
内藤 隆夫 田中 孝夫

L. F.

Date  
Datum  
Date

13.1.03

Title: 88416 Book No. E: 10779 105

Continued from (notebook) - page: 102 Date: Cross reference:

→ Kr 75mg. Susp. in 100ml. 250°C F-107H-105H  
(2nd Hcl. in 100ml.)  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.82 (C = 0.23 in MeOH)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Kr 095B  
nL 105B  
Kr 105B  
Kr 095B

Continued on (notebook) - page:

Recorded by: Protokolliert durch: Datum: 16.01.03  
Understood and witnessed by: Verstanden und bezeugt durch: Datum: 18.1.03  
Compte et certifié par: 内容を確認し、証人として署名した。 18.1.03